

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 45961 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 38/17**

(43) Date de publication :
30.06.2021

(21) N° Dépôt :
45961

(22) Date de Dépôt :
14.07.2017

(30) Données de Priorité :
15.07.2016 US 201662362955P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2017/042157 14.07.2017

(71) Demandeur(s) :
Acceleron Pharma Inc., 128 Sidney Street Cambridge, MA 02139 (US)

(72) Inventeur(s) :
KUMAR, Ravindra ; KNOPF, John

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP17828540.9

(54) Titre : **COMPOSITIONS ET PROCÉDÉS DE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION PULMONAIRE**

(57) Abrégé : Dans certains aspects, la divulgation concerne des antagonistes de GDF / BMP et des procédés d'utilisation d'antagonistes de GDF / BMP pour traiter, prévenir ou réduire le taux de progression et / ou la gravité de l'hypertension pulmonaire (PH), en particulier le traitement, la prévention ou la réduction du taux de progression. et / ou la gravité d'une ou de plusieurs complications associées à l'HP. La présente invention concerne également des procédés d'utilisation d'un antagoniste des GDF / BMP pour traiter, prévenir ou réduire le taux de progression et / ou la sévérité de diverses affections, notamment le remodelage vasculaire pulmonaire, la fibrose pulmonaire et l'hypertrophie ventriculaire droite. La présente invention concerne en outre des procédés d'utilisation d'un antagoniste de GDF / BMP pour réduire la pression systolique ventriculaire droite chez un sujet en ayant besoin.

REVENDEICATIONS

1. Composition destinée à être utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, dans laquelle la composition comprend un polypeptide ActRIIA comprenant une séquence d'acides aminés qui est identique à au moins à 80 % à la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 32.

2. Composition destinée à être utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, dans laquelle la composition comprend un polypeptide ActRIIA comprenant une séquence d'acides aminés qui est identique à au moins 80 % à la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 39.

3. Composition destinée à être utilisée selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans laquelle le patient a une pression artérielle pulmonaire au repos (PAP) d'au moins 25 mm Hg.

4. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le traitement réduit la PAP chez le patient ; diminue l'hypertrophie ventriculaire chez le patient ; diminue l'hypertrophie des muscles lisses chez le patient ; diminue la musculature des artérioles pulmonaires chez le patient ; diminue la résistance vasculaire pulmonaire chez le patient ; réduit la résistance vasculaire pulmonaire chez le patient ; augmente la pression capillaire pulmonaire bloquée ; augmente la pression télédiastolique du ventricule gauche ; augmente la capacité d'exercice du patient ; augmente la distance de marche en 6 minutes du patient ; et / ou réduit l'indice de dyspnée de Borg (IDB) du patient.

5. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle le patient a une hypertension pulmonaire de classe fonctionnelle II ou de classe

III telle que reconnue par l'Organisation mondiale de la santé.

6. Composition destinée à être utilisée selon la revendication 5, dans laquelle le traitement empêche ou retarde la progression de la classe fonctionnelle de l'hypertension pulmonaire.

7. Composition destinée à être utilisée selon la revendication 5 ou 6, dans laquelle le traitement favorise ou augmente la régression de la classe fonctionnelle de l'hypertension pulmonaire.

8. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle le polypeptide comprend une séquence d'acides aminés qui est identique à au moins 85 % à la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 32.

9. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle le polypeptide comprend une séquence d'acides aminés qui est identique à au moins 90 % à la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 32.

10. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans laquelle le polypeptide comprend une séquence d'acides aminés qui est identique à au moins 95 % à la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO:32.

11. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3 à 10, dans laquelle le polypeptide comprend une séquence d'acides aminés qui est identique à au moins 99 % à la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 32.

12. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3 à 11, dans laquelle le polypeptide comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 32.

13. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3 à 12, dans laquelle le polypeptide est constitué de la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 32.

14. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle le polypeptide comprend une séquence d'acides aminés qui est identique à au moins 85 % à la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 39.

15. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 ou 14, dans laquelle le polypeptide comprend une séquence d'acides aminés qui est identique à au moins 90 % à la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 39.

16. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, 14 ou 15, dans laquelle le polypeptide comprend une séquence d'acides aminés qui est identique à au moins 95 % à la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 39.

17. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 2 à 7 ou 14 à 16, dans laquelle le polypeptide comprend une séquence d'acides aminés qui est identique à au moins 99 % à la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 39.

18. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 2 à 7 ou 14 à 17, dans laquelle le polypeptide comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 39.

19. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 2 à 7 ou 14 à 18, dans laquelle le polypeptide est constitué de la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 39.

20. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, dans laquelle le polypeptide fait partie d'un complexe protéique homodimère.

21. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, dans laquelle le traitement comprend en outre l'administration d'un ou plusieurs agents choisis dans le groupe constitué de : vasodilatateurs, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, stimulateurs solubles de la guanylate cyclase, agonistes du récepteur de la prostacycline et antagonistes du récepteur de l'endothéline.

22. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, dans laquelle le patient a été traité avec un ou plusieurs vasodilatateurs.

23. Composition destinée à être utilisée selon la revendication 21 ou 22, dans laquelle le ou les vasodilatateurs sont choisis dans le groupe constitué de : bosentan, sildénafil, béraprost, macitentan, sélexipag, époprosténol, tréprosténil, iloprost, ambrisentan et tadalafil.

24. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 23, dans laquelle le polypeptide ActRIIA se lie à un ou plusieurs ligands choisis dans le groupe constitué de : l'activine A, l'activine B et GDF11.